

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

世界知的所有権機関
国際事務局

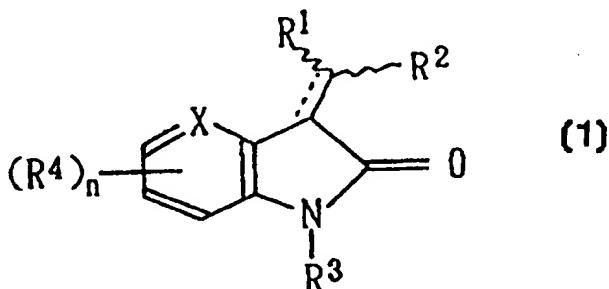
(51) 国際特許分類6 A61K 31/40, 31/44 // C07D 209/34, 401/06, 401/14, 471/04		A1	(11) 国際公開番号 WO97/25986
			(43) 国際公開日 1997年7月24日(24.07.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/00065	PCT/JP97/00065	(74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)	
(22) 国際出願日 1997年1月16日(16.01.97)		(81) 指定国 AU, CA, FI, HU, JP, KR, NO, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) 優先権データ 特願平8/5693	1996年1月17日(17.01.96)	JP	添付公開書類 国際調査報告書
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大鵬薬品工業株式会社 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒101 東京都千代田区神田錦町1-27 Tokyo, (JP)			
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 佐藤 篤(SATO, Atsushi)(JP/JP) 〒357 埼玉県飯能市仲町12-13 Saitama, (JP) 浅尾哲次(ASAOKA, Tetsuji)(JP/JP) 〒359 埼玉県所沢市山口5063-1 48-2-504 Saitama, (JP) 萩原裕一(HAGIWARA, Yuichi)(JP/JP) 〒358 埼玉県入間市高倉2-3-1 Saitama, (JP) 北出 誠(KITADE, Makoto)(JP/JP) 〒357 埼玉県飯能市岩沢621-2 Saitama, (JP) 山崎靖人(YAMAZAKI, Yasundo)(JP/JP) 〒358 埼玉県入間市豊岡2-4-7 Saitama, (JP)			

(54) Title: INTIMAL THICKENING INHIBITORS

(54) 発明の名称 血管内膜肥厚抑制剤

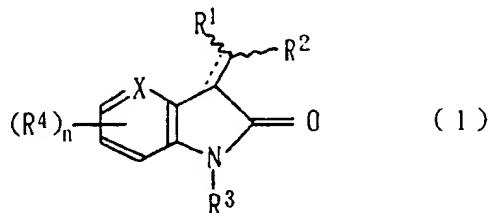
(57) Abstract

Intimal thickening inhibitors containing as the active ingredient oxyindole derivatives represented by general formula (1) or salts thereof (wherein R¹ represents hydrogen, phenyl optionally substituted by lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylaminoalkoxy, hydroxy, amino, lower alkylamino or halogeno, or pyridyl optionally substituted by lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylaminoalkoxy, hydroxy, amino, lower alkylamino, halogeno, lower alkoxy carbonyl or carboxy; R² represents optionally substituted phenyl, or pyridyl optionally substituted by lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylamino-alkoxy, hydroxy, amino, lower alkylamino, halogeno, lower alkoxy carbonyl or carboxy; R³ represents hydrogen, optionally substituted lower alkyl, benzyl or benzenesulfonyl, or acyl; R⁴ represents hydrogen, lower alkoxy, halogeno, amino, lower alkylamino, carboxy, lower alkoxy carbonyl, optionally substituted phenyl carbonyl, or trifluoromethyl; X represents CH or N; n represents the number of the substituents ranging from 0 to 4; and the double line composed of dotted and solid lines means that this bond is either a single or a double bond). These drugs show excellent effects of inhibiting intimal thickening and thus useful in preventing, treating and relieving proliferative vascular lesions such as vascular constriction after percutaneous transluminal coronary recanalization, arterial sclerosis, peripheral embolism and angiitis.



(57) 要約

本発明は、次の一般式(1)



(式中、R¹は水素原子、置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノアルコキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基若しくはハロゲン原子を有してもよいフェニル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノアルコキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基若しくはカルボキシル基を有してもよいピリジル基を示し、R²は置換基を有してもよいフェニル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノアルコキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基若しくはカルボキシル基を有してもよいピリジル基を示し、R³は水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、ベンジル基若しくはベンゼンスルフォニル基又はアシル基を示し、R⁴は水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、置換基を有してもよいフェニルカルバモイル基又はトリフルオロメチル基を示し、XはCH又はNを示し、nは置換基の数0～4を示し、破線と実線とからなる二重線はこの結合部が単結合又は二重結合であることを示す。)で表わされるオキシンドール誘導体又はその塩を有効成分とする血管内膜肥厚抑制剤に関する。優れた血管内膜肥厚抑制作用を示し、経皮的冠状動脈再建術後の血管再狭窄、動脈硬化、末梢動脈閉塞、血管炎等の増殖性血管病変の予防・治療・改善剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を固定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SD	スードアン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BB	バルバドス	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BE	ベルギー	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BF	ブルガリア・ファソ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	SZ	スウェーデン
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TD	チャード
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	VI	ヴィエトナム	TG	トーゴ
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TJ	タジキスタン
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	IS	イスランド	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリー	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴー	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CH	スイス	KE	ケニア	NE	ニジエール	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NL	オランダ	US	米国
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴィエトナム
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド	YU	ユーゴスラビア
DE	ドイツ	LK	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	RO	ルーマニア		

明細書

血管内膜肥厚抑制剤

技術分野

本発明は、オキシンドール誘導体を有効成分とする血管内膜肥厚抑制剤に関する。

背景技術

狭心症、心筋梗塞等の病態発症は、それに先行して生ずる冠動脈硬化症が大きな原因であることが知られている。動脈硬化によって生じる内腔の狭小化や血管の弾性消失が、心筋組織への栄養不足及び酸素不足をもたらし、上記病態を誘導する。血管内腔の狭小化は、泡沫化マクロファージやコレステロールの内壁への蓄積に加え、血管中膜平滑筋細胞の内膜への遊走、内膜での増殖によって生じる細胞線維性内膜肥厚が、その大きな原因であるといわれている。狭心症、心筋梗塞の治療としては、抗血栓薬や血管拡張薬等が症状改善を主たる目的として使用されているが、動脈硬化によって招来される血管内腔の狭小化や弾性の消失を根本的に治療するには至っていない。そのため、血管の狭小化をもたらしている内膜肥厚を防止或いは治療することの可能な医薬品が切望されている。

近年、狭小化した血管を外科的に治療する方法として、経皮的冠動脈形成術 (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty、以下PTCA) が行なわれている。PTCAは、開胸手術をすることなく、大腿動脈等からバルーンカテーテルを遠隔的に挿入してゆき、狭窄部でバルーンを膨らませ、物理的に血管を拡張させる治療法であり、PTCA施行技術の向上により施行直後の症状改善率は90%を越え、かつ死亡例や心筋梗塞発作誘発等の副作用の発現も非常に少なく、優れた治療法として評価されている。ところがPTCA施行後同じ部位で血管が再狭窄を起こす症例が30~40%程度あり、その場合再度PTCAを施行するか血管バイパス術を行わざるを得ず、これが臨床上最大の問題点となっている。PTCAを施行後再閉

塞を起こし死亡した症例の剖検結果では、PTCAにより血管腔が拡大した部位は、内膜肥厚により再閉塞していることが明らかにされている〔ブリティッシュ・ハート・ジャーナル (Br. Heart J.) , 58, 635-643 (1987)、ヒューマン・パシロジー (Human Pathol.) , 20, 477-485 (1989) 等参照〕。

そのため、PTCA後の再狭窄防止、ひいては動脈硬化の治療法としては、血管の内膜肥厚を抑制することが有効であると考えられている。

上述の疾病治療の可能性が予想される医薬品について、前臨床及び臨床で有効性が検討されてきた〔アメリカン・ハート・ジャーナル (Am. Heart J.) , 122, 171-187 (1991)〕。対象となったのはヘパリン等の抗血液凝固剤、アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン、プロスタサイクリン及びその誘導体等の血小板凝集抑制剤、トラピジル等のトロンボキサンA2阻害剤、ケタンセリン等の細胞増殖抑制剤、ジルチアゼム、ニフェジピン等のカルシウム拮抗剤、魚油、エイコサペンタエン酸、ロバスタチン等の脂質低下剤、ステロイド剤等の抗炎症剤等であるが、いずれの薬剤も実際に臨床で検討した結果では明らかな有用性は認められなかった。

現在最も開発が進んでいると思われる血管内膜肥厚抑制剤としてはトラニラスト (特開平6-135829号公報) が挙げられるが、効力が弱く、血管内膜肥厚抑制剤としては満足できるものではなかった。

このように、血管内膜肥厚に対する有効な薬剤はないのが現状であり、臨床で有用性の高い医薬品が強く望まれている。

本発明の有効成分であるオキシンドール誘導体は一部公知化合物を包含する。公知化合物としては、特公昭43-3195号公報、ハンガリー特許公開第65452号公報、米国特許第4002749号公報、ケミシェ ベリヒテ (Chem. Ber.) , 91, 2095 (1958)、同91, 1898 (1958) 及び米国特許第3413299号公報においては合成中間体として、米国特許第3428649号公報においては紫外線吸収剤として、特開昭47-8628号公報においては抗うつ剤又はトランキライザーとして、国際公開番号91/01306号公報においては抗痴呆剤として、国際公開番号92/

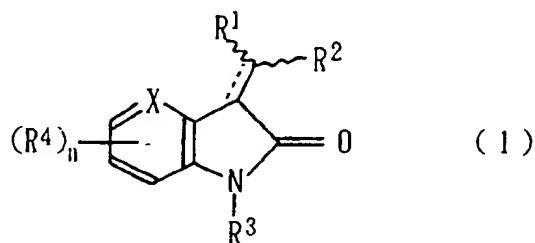
07830号公報においては中枢神経系疾患又は胃潰瘍の治療薬として、国際公開番号95/14667号公報においては喘息、リウマチ性関節炎、アレルギー性鼻炎等の治療薬としてヨーロピアン ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Eur. J. Med. Chem.) , 25 (2), 187 (1990)、同27(2), 167 (1992)、同28, 653 (1993)においては心筋収縮力増強作用を有することは知られているが、血管内膜肥厚抑制剤としては知られていなかった。また、本発明有効成分であるオキシンドール誘導体の類似体としては、特開昭62-29570号公報、特開平6-501494号公報、特公平7-108900号公報等に記載の化合物が挙げられるが、特開昭62-29570号公報及び特開平6-501494号公報においてはチロシンキナーゼ阻害活性について、特公平7-108900号公報においては抗酸化作用について開示されているが、内膜肥厚抑制作用についてはなんら記載されていない。

従って、本発明の目的は、優れた内膜肥厚抑制剤を提供することである。

発明の開示

斯かる実情において、本発明者等は、鋭意検討を重ねた結果、ある種のオキシンドール誘導体が強い血管内膜肥厚抑制作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、一般式(1)



(式中、R¹は水素原子、置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノアルコキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基若しくはハロゲン原子を有してもよいフェニル基又は置換基として低級アルキル基、

低級アルコキシ基、低級アルキルアミノアルコキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基若しくはカルボキシル基を有してもよいピリジル基を示し、

(a) R^1 が水素原子である場合: R^2 は置換基として水酸基若しくは低級アルコキシ基を有してもよいフェニル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノアルコキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基若しくはカルボキシル基を有してもよいピリジル基を示し、 R^3 及び R^4 は水素原子を示し、 X は CH を示し、破線と実線とからなる二重線は二重結合であり、

(b) R^1 が置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノアルコキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基若しくはハロゲン原子を有してもよいフェニル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノアルコキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基若しくはカルボキシル基を有してもよいピリジル基である場合: R^2 は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基又はハロゲン原子を有してもよいフェニル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノアルコキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基若しくはカルボキシル基を有してもよいピリジル基を示し、 R^3 は水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、ベンジル基若しくはベンゼンスルフォニル基又はアシル基を示し、 R^4 は水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基を有してもよいフェニルカルバモイル基又はトリフルオロメチル基を示し、 X は CH 又は N を示し、 n は置換基の数 $0 \sim 4$ を示し、破線と実線とからなる二重線はこの結合部が単結合又は二重結合であることを示す。)

で表わされるオキシインドール誘導体又はその塩を有効成分とする血管内膜肥厚抑制剤を提供するものである。

また、本発明は、このオキシンドール誘導体（1）又はその塩を血管内膜肥厚患者に投与することを特徴とする血管内膜肥厚の予防及び治療方法をも提供するものである。

また、本発明は前記オキシンドール誘導体（1）又はその塩及び薬学的に許容される担体を含有することを特徴とする血管内膜肥厚抑制剤組成物を提供するものである。

更に本発明は血管内膜肥厚抑制剤の製造のための前記オキシンドール誘導体（1）又はその塩の使用を提供するものである。

図面の簡単な説明

図1は、本発明に用いるオキシンドール誘導体（結晶1）のIRスペクトルを示す図である。

図2は、本発明に用いるオキシンドール誘導体（結晶2）のIRスペクトルを示す図である。

発明を実施するための最良の形態

上記一般式（1）のオキシンドール誘導体において、

部分（以下、破線と実線とからなる二重線という）が単結合のとき、2つの不斉炭素原子に基づく光学異性体が存在する場合があり、二重結合のとき、それに起因する幾何異性体が存在するが、本発明におけるオキシンドール誘導体はいずれの異性体をも含む。

上記一般式（1）のR¹及びR²の置換フェニル基又は置換ピリジル基上において置換される低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ベンチル、イソベンチル、n-ヘキシル基等の直鎖状又は分枝状の炭素数1～6個のアルキル基が例示でき、好ましくはメチル、エチル又はt-ブチル基であり、

より好ましくはメチル基である。低級アルコキシ基としては、例えはメトキシ、エトキシ、n-ブロポキシ、イソプロボキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ基等の直鎖状又は分枝状の炭素数1～6個のアルコキシ基を例示でき、好ましくはメトキシ又はエトキシ基であり、より好ましくはメトキシ基である。低級アルキルアミノアルコキシ基としては、メチルアミノメトキシ、メチルアミノエトキシ、メチルアミノプロボキシ、メチルアミノブトキシ、メチルアミノペンチルオキシ、メチルアミノヘキシルオキシ、エチルアミノメトキシ、エチルアミノエトキシ、エチルアミノプロボキシ、n-ブロピルアミノメトキシ、n-ブロピルアミノエトキシ、n-ブロピルアミノプロボキシ、ジメチルアミノメトキシ、ジメチルアミノエトキシ、ジメチルアミノプロボキシ、ジメチルアミノブトキシ、ジメチルアミノペンチルオキシ、ジメチルアミノヘキシルオキシ、ジエチルアミノメトキシ、ジエチルアミノエトキシ、ジエチルアミノプロボキシ、ジエチルアミノブトキシ、ジエチルアミノペンチルオキシ、ジエチルアミノヘキシルオキシ基等のアルキル部分がいずれも炭素数1～6個のモノ又はジ低級アルキルアミノアルキル基を例示でき、好ましくはメチルアミノメトキシ、メチルアミノエトキシ、ジメチルアミノメトキシ、ジメチルアミノエトキシ、エチルアミノメトキシ、エチルアミノエトキシ基であり、より好ましくはジメチルアミノエトキシ基である。低級アルキルアミノ基としては、例えはメチルアミノ、エチルアミノ、n-ブロピルアミノ、i-ブロピルアミノ、n-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブロピルアミノ基等のアルキル部分が炭素数1～4であるモノ又はジ低級アルキルアミノ基が挙げられ、好ましくはジメチルアミノ基である。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子又は臭素原子が例示でき、好ましくは塩素原子である。

上記一般式(1)中のR²の置換フェニル基及びR¹又はR²の置換ピリジル基上において置換される低級アルコキシカルボニル基としては、例えはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブロボキシカルボニル、イソブロボキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、

ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2～7の直鎖状又は分枝状のアルコキカルボニル基が挙げられ、好ましくはメトキシカルボニル又はエトキシカルボニル基である。

また、R¹又はR²が置換基を有するフェニル基又はピリジル基である場合、該置換基の数としては1～3個であるのが好ましく、置換位置としては、フェニル環においては、オルト位、メタ位、パラ位のいずれでもよく、ピリジン環においては、1～6位のいずれでもよい。置換基の種類としては低級アルキル基又は低級アルコキシ基であるのが好ましく、メチル又はメトキシ基であるのが特に好ましい。

上記一般式(1)のR³の置換基を有してもよい低級アルキル基において、低級アルキル基としては上述のものが挙げられ、低級アルキル基上の置換基としては、例えば低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルバモイル基、カルボキシル基等が挙げられる。

低級アルコキシカルボニル基としては、上述のものが挙げられる。

低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ、カーブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ基等のアルキル部分が炭素数1～4であるモノ又はジ低級アルキルアミノ基が挙げられ、好ましくはジメチルアミノ基である。

低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、ヘキシルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル基等の炭素数1～6の低級アルキル基でモノ又はジ置換されたカルバモイル基が挙げられ、好ましくはジメチルカルバモイル基である。

上記一般式(1)のR³の置換基を有してもよいベンジル基において、フェニル環上の置換基としては、例えば低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基等が挙げられ、具体的例としてはいずれも上述のものが挙げられる。

上記一般式(1)のR³のアシル基としては、脂肪族アシル基、芳香族アシル基等のアシル基を広く示し、例えば低級アルカノイル基、アリールカルボニル基、ヘテロ環カルボニル基、アリールオキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニ

ル基、アシルオキシアシル基等を包含する。

低級アルカノイル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、アチリル、イソブチリル、ペントノイル、ヘキサノイル基等の炭素数1～6のアルカノイル基が挙げられる。

アリールカルボニル基としては、置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロ基及びシアノ基等を有することのあるベンゾイル又はナフチルカルボニル基が挙げられ、例えばベンゾイル、 α -ナフチルカルボニル、 β -ナフチルカルボニル、2-メチルベンゾイル、3-メチルベンゾイル、4-メチルベンゾイル、2, 4-ジメチルベンゾイル、4-エチルベンゾイル、2-メトキシベンゾイル、3-メトキシベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、2, 4-ジメトキシベンゾイル、4-エトキシベンゾイル、2-メトキシ-4-エトキシベンゾイル、4-メトキシカルボニルベンゾイル、2, 4-ジメトキシカルボニルベンゾイル、4-エトキシカルボニルベンゾイル、2-クロロベンゾイル、3-クロロベンゾイル、4-クロロベンゾイル、2, 3-ジクロロベンゾイル、2-ブロモベンゾイル、4-フルオロベンゾイル、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル、4-カルボキシベンゾイル、2-シアノベンゾイル、4-シアノベンゾイル、2-ニトロベンゾイル、4-ニトロベンゾイル又は2, 4-ジニトロベンゾイル等が例示される。

ヘテロ環カルボニル基としては、例えば2-フラニルカルボニル、4-チアゾリカルボニル、2-キノリルカルボニル、2-ピラジニルカルボニル、2-ピリジルカルボニル、3-ピリジルカルボニル、4-ピリジルカルボニル基等が挙げられる。

アリールオキシカルボニル基としては、例えばフェノキシカルボニル、 α -ナフチルオキシカルボニル、 β -ナフチルオキシカルボニル、2-メチルフェノキシカルボニル、3-メチルフェノキシカルボニル、4-メチルフェノキシカルボニル、2, 4-ジメチルフェノキシカルボニル、4-エチルフェノキシカルボニル、2-メトキシフェノキシカルボニル、3-メトキシフェノキシカルボニル、4-メトキシフェノキシカルボニル、2, 4-ジメトキシフェノキシカルボニル、

4-エトキシフェノキシカルボニル、2-メトキシ-4-エトキシフェノキシカルボニル、2-クロロフェノキシカルボニル、3-クロロフェノキシカルボニル、4-クロロフェノキシカルボニル、2, 3-ジクロロフェノキシカルボニル、2-ブロモフェノキシカルボニル、4-フルオロフェノキシカルボニル、 β -メチル- α -ナフチルオキシカルボニル、 β -メチル- α -ナフチルオキシカルボニル、 β -クロロ- α -ナフチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

低級アルコキシカルボニル基としては、上述のものが挙げられる。

アシルオキシアシル基としては、例えばアセチルオキシアセチル、プロピオニルオキシアセチル、 α -（アセチルオキシ）プロピオニル、 β -（プロピオニルオキシ）プロピオニル基等が挙げられる。

上記一般式（1）のR³の置換基を有してもよいベンゼンスルフォニル基におけるフェニル環上の置換基としては、例えば低級アルキル基が挙げられ、具体的な例としてはいずれも上述のものが挙げられる。

上記一般式（1）のR⁴において定義される低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基としては上述のものが挙げられる。置換基を有してもよいフェニルカルバモイル基におけるフェニル環上の置換基としては、例えば低級アルコキシ基が挙げられ、具体的な例としてはいずれも上述のものが挙げられる。

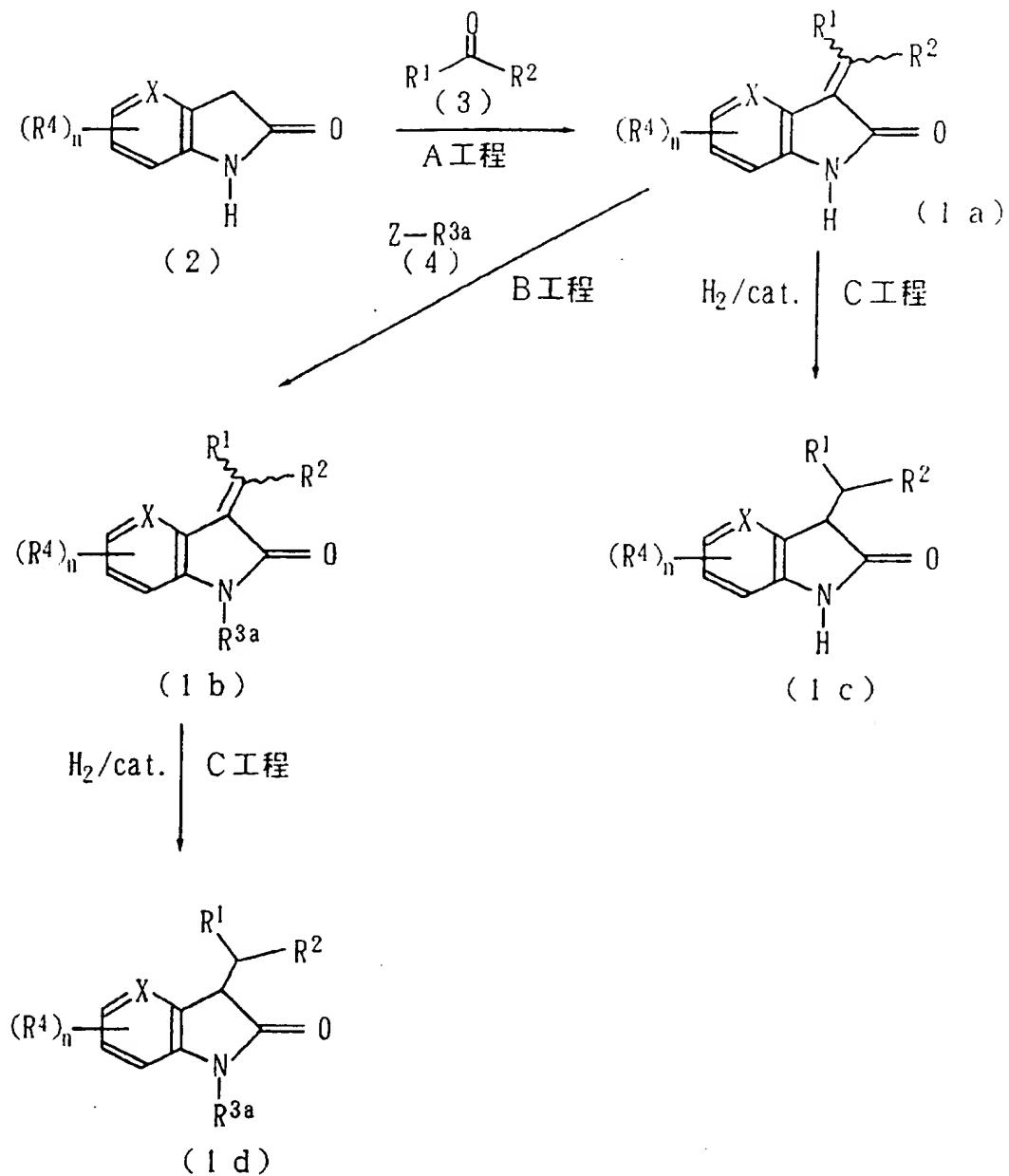
上記一般式（1）で表わされるオキシインドール誘導体のうち、好ましい態様としては下記のものが挙げられる。

すなわち、（a'）R¹が水素原子である場合：好ましくは、R²が置換基として水酸基若しくは低級アルコキシ基を有するフェニル基又は低級アルコキシ基を有してもよいピリジル基を示し、R³及びR⁴が水素原子を示し、XがCHを示し、破線と実線とからなる二重線が二重結合である化合物が挙げられ、このうちR²がピリジル基、4-メトキシフェニル基、3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル基である化合物がより好ましい。

（b'）R¹が水素原子でない場合：好ましくは、R¹又はR²は同一又は相異なって、置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノアルコキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基若しくはハロゲン原

子を有してもよいフェニル基又は低級アルコキシ基を有していてもよいピリジル基を示し、R³は水素原子、置換基として低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルアミノ基若くは低級アルキルカルバモイル基を有してもよい低級アルキル基、置換基としてフェニル環上に低級アルコキシ基若くは低級アルコキシカルボニル基を有してもよいベンジル基、置換基としてフェニル環上に低級アルコキシ基を有してもよいベンゾイル基又は置換基としてフェニル環上に低級アルキル基を有するベンゼンスルフォニル基を示し、R⁴は水素原子、アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルアミノ基又は低級アルコキシカルボニル基である化合物が挙げられ、より好ましくは、R¹又はR²は同一又は相異なってピリジル基又は置換基としてメチル、エチル、ブチル、メトキシ、水酸基、アミノ、ジメチルアミノ、ジメチルアミノエトキシ又は塩素原子を有してもよいフェニル基を示し、R³は水素原子、置換基としてメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ジメチルアミノ若くはジメチルカルバモイルを有してもよい低級アルキル基、置換基としてフェニル環上にメトキシカルボニル基を有するベンジル基又は置換基としてフェニル環上にメチル基を有するベンゼンスルフォニル基を示し、R⁴が水素原子、アミノ基、カルボキシル基、ジ低級アルキルアミノ基又は低級アルコキシカルボニル基を示し、XがCHを示し、破線と実線とからなる二重線が二重結合である化合物が挙げられる。このうち、特に好ましい化合物としては、R¹又はR²がピリジル、フェニル、トリル、ブチルフェニル、メトキシフェニル、ヒドロキシフェニル又はジメチルアミノエトキシフェニル基を示し、R³は水素原子、メチル、メトキシカルボニルペンチル、エトキシカルボニルメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルカルバモイルメチル、メトキシカルボニルベンジル又はトルエンスルフォニル基を示し、R⁴は水素原子、アミノ、カルボキシル、ジメチルアミノ又はエトキシカルボニル基を示し、XがCHを示し、nが1又は2を示し、破線と実線とからなる二重線が二重結合である化合物が挙げられる。

本発明の一般式(1)で表わされるオキシインドール誘導体は、特公昭43-3195号公報、特開昭47-8628号公報、国際公開番号91/01306号公報及び国際公開番号92/07830号公報記載の合成方法、例えば下記の反応工程式に従い合成できる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 及び n は前記に同じ。 R^{3a} は置換基を有してもよい低級アルキル基、ベンジル基若しくはベンゼンスルfonyl基又はアシル基を示し、 Z はハロゲン原子を示す。)

上記工程式において Z で表わされるハロゲン原子としては、上述のものが挙げ

られ、好ましくは塩素原子である。

(A工程)

一般式(2)で表わされる公知化合物と一般式(3)で表わされる公知化合物を適當な溶媒中、縮合剤の存在下に反応させることにより、一般式(1a)で表わされる化合物を得る。溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばトルエン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、酢酸、*t*-アミルアルコール、*t*-ブチルアルコール等を例示できる。縮合剤としては、例えば水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム及び炭酸ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、ピリジン、カリウム-*t*-ブトキサイド等の有機塩基、酢酸アンモニウム、酢酸ナトリウム等を例示できる。反応に際しては、一般式(2)の化合物1モルに対し、一般式(3)の化合物を1~3モル程度、縮合剤を1~10モル程度使用するのが好ましい。反応温度は室温から200°C程度であり、反応時間は1~24時間程度で行うのが好ましい。

尚、一般式(2)で表わされる化合物は、例えばジャーナル オブ メディナル ケミストリー (J. Med. Chem.) , 37, 2033 (1994)、テトラヘドロンレターズ (Tetrahedron Lett.) , 2857 (1979)、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティ (J. Am. Chem. Soc.) , 5508 (1974)、ジャーナル オブ アメリカン ソサエティ (J. Am. Chem. Soc.) , 5512 (1974)、テトラヘドロン (Tetrahedron) , 24, 6093 (1968)、特開平4-210981号公報に記載の方法又はそれに準じた方法で合成される。一般式(3)で表わされる化合物は、例えばオーガニック シンセシス コレクション (Org. Syn. coll.) , vol. I, p95、ジャーナル オブ ケミカル ソサエティ (J. Chem. Soc.) , 529 (1951)、モナーテシャフテン フェア ケミー (Monatsh. Chem.) , 119, 1427 (1988)、Rec. Trav. Chim. Pays-Bas Belg., 70, 1054 (1951) 等に記載の方法又はそれに準じた方法で合成される。

(B工程)

A工程で得られた一般式(1a)で表わされる化合物を適當な溶媒中、塩基の

存在下に一般式(4)で表わされる公知化合物と反応させることにより、目的の一般式(1b)で表わされる化合物を得る。溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン等を例示できる。塩基としては、例えば水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム及び炭酸ナトリウム等を例示できる。反応に際しては、一般式(1a)の化合物1モルに対し、化合物(4)を1~3モル程度、塩基を1~3モル程度使用するのが好ましい。反応温度は室温から100°C程度であり、反応時間は1~24時間程度で行うのが好ましい。

(C工程)

A工程で得られた一般式(1a)で表わされる化合物又はB工程で得られた一般式(1b)で表わされる化合物を適当な溶媒中で適当な触媒存在下に水素気流下で接触還元反応させることにより、一般式(1c)又は(1d)で表わされる化合物を得る。溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等を例示できる。触媒としては、パラジウム、パラジウム炭素、ロジウム、プラチナ、ルテニウム等を例示できる。反応に際しては、一般式(1a)又は(1b)の化合物1モルに対し、触媒を0.01~0.1モル程度使用するのが好ましい。水素気流は1~3気圧程度であるのが好ましい。反応温度は室温程度であり、反応時間は10分~24時間程度で行うのが好ましい。

本工程で得られた一般式(1)で表わされる化合物のうち、R¹又はR²が置換基としてカルボキシ基を有するフェニル基である化合物については、公知慣用の方法により、フェニル環上のカルボキシ基をエステル化することができる。

上記反応工程式により得られる化合物(1)は、通常の分離精製手段、例えば、再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー等により容易に結晶又は油状物として単離することができる。

また、一般式(1)で表わされる化合物は、常法により生理学的に許容し得る酸又は塩基との塩、例えば塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸との塩、酢酸、シュウ酸、コハク酸、マレイン酸等の有機酸との塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金

属との塩、カルシウム等のアルカリ土類金属との塩に導くことができる。また、この化合物(1)は水和物に代表される溶媒和物として用いてもよい。

本発明に係る血管内膜肥厚抑制剤は、適當な製剤用担体を用いて通常の方法に従い、製剤組成物とすることができます。担体としては、通常の薬剤に汎用される各種のもの、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、香味剤、防腐剤、界面活性剤等を使用することができる。

本発明に係る血管内膜肥厚抑制剤をヒトを含む哺乳動物の治療剤として使用する際の投与単位形態は特に限定されず、治療目的に応じて適宜選択でき、具体的には注射剤、坐剤、外用剤(軟膏剤、貼付剤等)、エアゾール剤等の非経口剤、錠剤、被覆錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、丸剤、懸濁剤、乳剤等の経口剤が挙げられる。

上記各種薬剤は、この分野で通常知られた製剤化方法により製剤化される。

錠剤、散剤、顆粒剤等の経口用固形製剤の形態に成形するに際しては、担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、メチルセルロース、グリセリン、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム等の賦形剤、单シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、エチルセルロース、ハイドロキシプロピルセルロース、水、エタノール、リン酸カリウム等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン酸、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被包錠、フィルムコーティング錠、二重錠、多層錠等とすることができます。

丸剤の形態に成形するに際しては、担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

カプセル剤は上記で例示した各種の担体と混合し、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

坐剤の形態に成形するに際しては、担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、ラノリン、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド、ウイテップゾール（登録商標ダイナマイトノーベル社）等に適当な吸収促進剤を添加して使用できる。

注射剤の形態に成形するに際しては、担体として例えば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等の希釈剤、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等のpH調整剤及び緩衝剤、ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸、チオ乳酸等の安定化剤等が使用できる。尚、この場合等張性の溶液を調製するに充分な量の食塩、ブドウ糖或いはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、無痛化剤、局所麻酔剤等を添加してもよい。これらの担体を添加して、常法により皮下、筋肉内、静脈内用注射剤を製造することができる。

液体製剤は水性又は油性の懸濁液、溶液、シロップ、エリキシル剤であってもよく、これらは通常の添加剤を用いて常法に従い、調製される。

軟膏剤、例えばペースト、クリーム及びゲルの形態に調製する際には、通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤、保存剤等が必要に応じて配合され、常法により混合、製剤化される。基剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が使用できる。

貼付剤を製造する場合には、通常の支持体に上記軟膏、クリーム、ゲル、ペー

スト等を常法により塗布すればよい。支持体としては、綿、スフ、化学繊維からなる織布、不織布や軟質塩化ビニル、ポリエチレン、ポリウレタン等のフィルムあるいは発泡体シートが適当である。

上記製剤中に含有されるべき本発明化合物の量は、剤型、投与経路、投与計画等により異なり一概には言えず、広い範囲から適宜選択されるが、通常製剤中に1～70重量%程度とするのがよい。

上記製剤の投与方法は特に限定されず、製剤の形態、患者の年齢、性別その他の条件、患者の症状の程度等に応じて、経腸投与、経口投与、直腸投与、口腔内投与、経皮投与等の投与方法が適宜決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には経口投与され、坐剤の場合には直腸内投与される。注射剤の場合には単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で動脈内、筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。軟膏剤は、皮膚、口腔内粘膜等に塗布される。

本発明製剤の有効成分の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の状態、投与される本発明に係る化合物の種類、その他の条件等に応じて適宜選択されるが、通常0.1～300mg/kg/日程度、好ましくは0.5～100mg/kg/日程度の範囲となる量を目安とするのがよい。これら本発明製剤は1日に1回又は2～4回程度に分けて投与することができる。

実施例

次に本発明を実施例を挙げて更に具体的に説明するが、これらは、単に例示であって本発明を制限するものではない。

製造例 1

3-[ビス(4-メトキシフェニル)メチレン]-オキシインドール(化合物1)の合成

オキシインドール10.0gをテトラヒドロフラン100mlに溶解させ、室温で4,4'-ジメトキシベンゾフェノン21.8gを加えた後零度とし、60%水素化ナトリウム9.0gを加え水素の発生がなくなった後12時間加熱還流した。反応終了後冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し

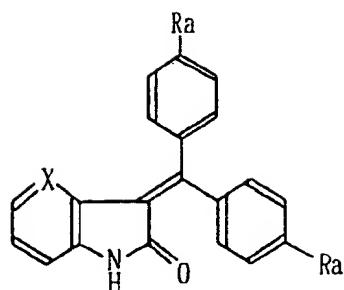
た。抽出液を、水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し留去した。得られた粗生成物をメタノールで再結晶し、黄色結晶（結晶1）の標記化合物を22.8 g（収率85%）得た。融点及び元素分析値は表1に、NMR及びMSスペクトルデータは表2に示した。また、IRスペクトルのチャートを図1に示した。

また、この製造例1で得られた化合物（結晶1）20 gをn-ウンデカン200 ml中に懸濁させ、約160°Cで4時間加熱した後、0°Cで冷却し、橙色の化合物1の結晶多形（結晶2）を19.6 g（収率98%）得た。図2にIRスペクトルのチャートを示した。融点は203.5～205.5°Cであった。

製造例2

適当な出発原料を用いて製造例1と同様の方法により、表1～4に示す化合物2～15を合成した。

表1

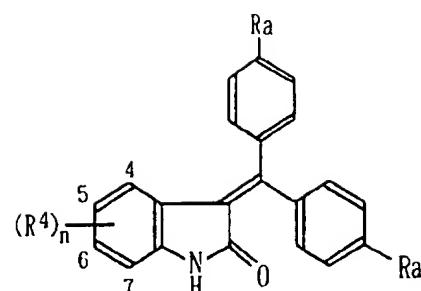


化合物	Ra	X	融点 (°C)	元素分析值 (%)			
				C	H	N	
1 (結晶1)	OMe	CH	176~179	計算値 実測値	77.29 77.32	5.36 5.23	3.92 3.93
2	Me	CH	240~241	計算値 実測値	84.89 85.00	5.89 5.75	4.30 4.24
3	t-Bu	CH	255~258	計算値 実測値	85.05 84.89	7.63 7.70	3.42 3.37
4	C ₆	CH	206~208	計算値 実測値	68.87 69.09	3.58 3.29	3.82 3.79
5	OH	CH	300 (decomp.)	計算値 実測値	74.54 74.55	4.77 4.55	4.14 4.03
6 (+2HCl, 7H ₂ O)	OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	CH	amorphas	計算値 実測値	51.94 51.89	7.36 7.17	6.27 5.88
7	H	CH	236~237	計算値 実測値	83.81 83.60	5.16 4.84	4.65 4.64
8 (+1/4H ₂ O)	OMe	N	amorphas	計算値 実測値	72.81 72.99	5.14 5.43	7.72 7.43

表 2

化合物	N. M. R(δ ppm)/solv.	M. S.
1	3.84(s, 3H), 3.88(s, 3H), 6.51(d, 1H), 6.65(t, 1H), 6.70(d, 1H), 6.87(d, 2H), 6.93(d, 2H), 7.04(t, 1H), 7.25(d, 2H), 7.31(d, 2H), 8.40(s, 1H)/CDC ℓ_3	357 (EI ⁺)
2	2.37(s, 3H), 2.43(s, 3H), 6.47(d, 1H), 6.65(t, 1H), 6.73(d, 1H), 7.07(t, 1H), 7.13~7.26(m, 8H), 7.79(s, 1H)/CDC ℓ_3	325 (EI ⁺)
3	1.33(s, 9H), 1.38(s, 9H), 6.37(d, 1H), 6.64(t, 1H), 6.74(d, 1H), 7.07(t, 1H), 7.21~7.44(m, 8H), 7.71(brs, 1H)/CDC ℓ_3	409 (EI ⁺)
4	6.47(d, 1H), 6.70(t, 1H), 6.72(d, 1H), 7.13(t, 1H), 7.25(d, 2H), 7.32(d, 2H), 7.33(d, 2H), 7.42(d, 2H), 8.05(s, 1H)/CDC ℓ_3	366 (FAB ⁺)
5	6.29(d, 1H), 6.59(t, 1H), 6.69(d, 1H), 6.72(d, 1H), 6.84(d, 2H), 6.99~7.10(m, 6H), 9.79(brs, 1H), 9.91(brs, 1H), 10.33(s, 1H)/DMSO-d ₆	329 (EI ⁺)
6	2.34(s, 6H), 2.37(s, 6H), 2.75(m, 4H), 4.12(m, 4H), 6.50(d, 1H), 6.66(t, 1H), 6.75(d, 1H), 6.87(d, 2H), 6.94(d, 2H), 7.06(t, 1H), 7.23(d, 2H), 7.29(d, 2H), 8.07(brs, 1H)/CDC ℓ_3	471 (EI ⁺)
7	6.37(d, 1H), 6.64(t, 1H), 6.69(d, 1H), 7.07(t, 1H), 7.30~7.45(m, 10H), 8.26(s, 1H)/CDC ℓ_3	298 (FAB ⁺)
8	3.86(s, 3H), 3.87(s, 3H), 6.92(m, 6H), 7.32(m, 5H), 8.04(m, 1H)/CDC ℓ_3	359 (FAB ⁺)

表3



化合物	(R ⁴) _n	Ra	融点 (°C)	元素分析值 (%)		
				C	H	N
9	5-CO ₂ Et	Me	236~237	計算値 78.57 実測値 78.67	5.83 5.79	3.52 3.26
10 (+1/2H ₂ O)	5-NMe ₂	OMe	164~166	計算値 73.33 実測値 73.15	6.15 5.91	6.84 6.90
11	5-F	OMe	178~179	計算値 73.59 実測値 73.75	4.83 4.67	3.73 3.74
12	5-CF ₃	H	225~226	計算値 72.33 実測値 72.42	3.86 3.60	3.83 3.83
13 (+H ₂ O)	6-NH ₂	Me	248~250	計算値 77.07 実測値 76.78	6.19 5.85	7.82 7.56
14	5, 6-(OMe) ₂	OMe	200~202	計算値 71.93 実測値 71.89	5.55 5.63	3.36 3.25
15 (+1/10H ₂ O)	5-(p-MeO-C ₆ H ₄ -NHCO)	Me	244~246	計算値 78.17 実測値 78.09	5.54 5.44	5.88 5.82

表4

化合物	N. M. R(δ ppm)/solv.	M. S.
9	1.24(t, 3H), 2.38(s, 3H), 2.44(s, 3H), 4.18(q, 2H), 6.60(d, 1H), 7.17(d, 2H), 7.19(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.27(d, 2H), 7.28(s, 1H), 7.78(d, 1H), 8.96(s, 1H)/CDC ℓ_3	397 (EI ⁺)
10	2.59(s, 6H), 3.84(s, 3H), 3.85(s, 3H), 6.02(s, 1H), 6.55(d, 1H), 6.63(d, 1H), 6.85(d, 2H), 6.95(d, 2H), 7.28(d, 2H), 7.33(d, 2H), 7.48(brs, 1H)/CDC ℓ_3	400 (EI ⁺)
11	3.85(s, 3H), 3.89(s, 3H), 6.23(d, 1H), 6.66(d, 1H), 6.78(t, 1H), 6.87(d, 2H), 6.95(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.30(d, 2H), 7.65(s, 1H)/CDC ℓ_3	376 (FAB ⁺)
12	6.53(s, 1H), 6.71(d, 1H), 7.25~7.51(m, 11H), 8.64(brs, 1H)/CDC ℓ_3	365 (EI ⁺)
13	2.30(s, 3H), 2.37(s, 3H), 3.39(m, 2H), 6.00(m, 2H), 6.21(s, 1H), 7.07(s, 4H), 7.09(d, 2H), 7.25(d, 2H), 10.24(s, 1H)/DMSO-d ₆	340 (EI ⁺)
14	3.44(s, 3H), 3.82(s, 6H), 3.85(s, 3H), 6.04(s, 1H), 6.35(s, 1H), 6.86(d, 2H), 6.95(d, 2H), 7.26~7.36 (m, 4H), 7.65(s, 1H)/CDC ℓ_3	418 (FAB ⁺)
15	2.33(s, 3H), 2.35(s, 3H), 3.72(s, 3H), 6.83~6.95 (m, 4H), 7.14(s, 4H), 7.16(d, 2H), 7.29(d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.70(d, 1H), 9.70(s, 1H), 10.74(s, 1H)/DMSO-d ₆	474 (EI ⁺)

製造例 3

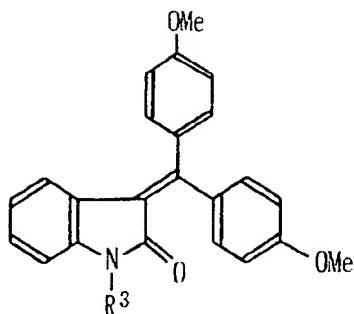
1-ジメチルアミノエチル-3-[ビス(4-メトキシフェニル)メチレン]-オキシインドール塩酸塩(化合物16)の合成

製造例1で得た3-[ビス(4-メトキシフェニル)メチレン]-オキシインドール5.0gをテトラヒドロフラン50mlに溶解させ、室温でジメチルアミノエチルクロライド塩酸塩4.0gを加えた後零度とし、60%水素化ナトリウム2.2gを加え水素の発生がなくなった後12時間加熱還流した。反応終了後冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を、水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:1)で精製し黄色結晶を得た。これを4N塩酸/酢酸エチル溶液で処理し黄色結晶の標記化合物を4.6g(収率70%)得た。融点及び元素分析値は表5に、NMR及びMSスペクトルデータは表6に示した。

製造例 4

適当な出発原料を用いて製造例3と同様の方法により、表5~6に示す化合物17~24を合成した。

表5



化合物	R ³	融点 (°C)	元素分析值 (%)
16 (+HC ₂ ℓ)	CH ₂ CH ₂ NMe ₂	217~221	計算値 C 69.74 H 6.29 N 6.02 実測値 69.46 6.44 5.89
17	Me	201~203	計算値 C 77.61 H 5.70 N 3.77 実測値 77.66 5.61 3.72
18 (+1/2H ₂ O)	CH ₂ CO ₂ Et	amorphas	計算値 C 71.67 H 5.79 N 3.10 実測値 71.90 5.65 3.09
19 (+1/3H ₂ O)	CH ₂ CO ₂ H	206~209	計算値 C 71.25 H 5.18 N 3.32 実測値 71.23 5.20 3.18
20 (+1/6H ₂ O)	CH ₂ CONMe ₂	207~208	計算値 C 72.79 H 5.96 N 6.29 実測値 72.79 5.77 6.15
21 (+1/2H ₂ O)	n-Bu	oil	計算値 C 76.25 H 6.68 N 3.32 実測値 76.71 6.40 3.02
22	(CH ₂) ₅ CO ₂ Et	oil	計算値 C 74.53 H 6.66 N 2.80 実測値 74.31 6.79 2.83
23	p-MeO-C ₆ H ₄ -CH ₂	amorphas	計算値 C 77.97 H 5.70 N 2.93 実測値 77.89 5.69 2.85
24	p-MeO ₂ C-C ₆ H ₄ -CH ₂	amorphas	計算値 C 76.02 H 5.38 N 2.77 実測値 76.01 5.31 2.76

表 6

化合物	N. M. R (δ ppm)/solv.	M. S.
16	2.84(s, 6H), 3.34(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.84(s, 3H), 4.10(t, 2H), 6.37(d, 1H), 6.73(t, 1H), 6.89(d, 2H), 7.05(d, 2H), 7.16~7.26(m, 6H), 10.54(brs, 1H)/DMSO-d ₆	429 (FAB ⁺)
17	3.22(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.88(s, 3H), 6.56(d, 1H), 6.70(t, 1H), 6.77(d, 1H), 6.88(d, 2H), 6.93(d, 2H), 7.14(t, 1H), 7.25(d, 2H), 7.28(d, 2H)/CDC ℓ_3	372 (FAB ⁻)
18	1.26(t, 3H), 3.84(s, 3H), 3.88(s, 3H), 4.21(q, 2H), 4.49(s, 2H), 6.60(d, 1H), 6.66(d, 1H), 6.72(t, 1H), 6.87(d, 2H), 6.94(d, 2H), 7.12(t, 1H), 7.25~7.31(m, 4H)/CDC ℓ_3	444 (FAB ⁺)
19	3.82(s, 3H), 3.88(s, 3H), 4.52(s, 2H), 6.60(d, 1H), 6.69(d, 1H), 6.73(t, 1H), 6.86(d, 2H), 6.93(d, 2H), 7.12(t, 1H), 7.26(d, 2H), 7.29(d, 2H), 8.89(brs, 1H)/CDC ℓ_3	416 (FAB ⁺)
20	2.95(s, 3H), 3.07(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.88(s, 3H), 4.55(s, 2H), 6.58(d, 1H), 6.70(t, 1H), 6.83(d, 1H), 6.87(d, 2H), 6.93(d, 2H), 7.11(t, 1H), 7.28(m, 4H)/CDC ℓ_3	442 (EI ⁺)
21	0.94(t, 3H), 1.39(six, 2H), 1.66(quint, 2H), 3.72(t, 2H), 3.83(s, 3H), 3.88(s, 3H), 6.55(d, 1H), 6.68(t, 1H), 6.78(d, 2H), 6.87(d, 2H), 6.96(d, 2H), 7.25(d, 2H), 7.29(d, 2H)/CDC ℓ_3	413 (EI ⁺)
22	1.23(t, 3H), 1.40(m, 2H), 1.66(m, 4H), 2.28(t, 2H), 3.72(t, 2H), 3.84(s, 3H), 3.88(s, 3H), 4.11(q, 2H), 6.56(d, 1H), 6.69(t, 1H), 6.77(d, 1H), 6.87(d, 2H), 6.93(d, 2H), 7.12(t, 1H), 7.25(d, 2H), 7.28(d, 2H)/CDC ℓ_3	490 (EI ⁺)
23	3.75(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.87(s, 3H), 4.87(s, 2H), 6.54(d, 1H), 6.67(m, 2H), 6.82(d, 2H), 6.89(d, 2H), 6.92(d, 2H), 7.02(t, 1H), 7.26(d, 2H), 7.27(d, 2H), 7.32(d, 2H)/CDC ℓ_3	478 (FAB ⁺)
24	3.84(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.89(s, 3H), 4.99(s, 2H), 6.60(m, 2H), 6.68(t, 1H), 6.89(d, 2H), 6.94(d, 2H), 7.02(t, 1H), 7.27(d, 2H), 7.33(d, 2H), 7.39(d, 2H), 7.97(d, 2H)/CDC ℓ_3	505 (EI ⁺)

製造例 5

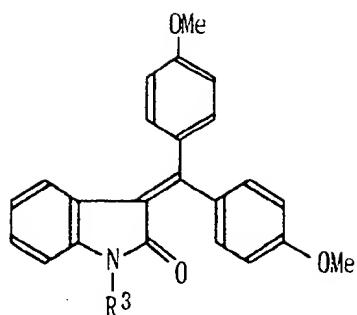
1 - パラトルエンスルホニル - 3 - [ビス (4 - メトキシフェニル) メチレン] - オキシインドール (化合物 25) の合成

製造例 1 で得た 3 - [ビス (4 - メトキシフェニル) メチレン] - オキシインドール 5.0 g をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解させ、室温でパラトルエンスルホニルクロライド 3.2 g を加えた後零度とし、60% 水素化ナトリウム 2.2 g を加え、水素の発生がなくなった後 12 時間加熱還流した。反応終了後冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を、水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し留去した。得られた粗生成物をメタノールで再結晶し黄色結晶の標記化合物を 3.9 g (収率 60%) 得た。融点及び元素分析値は表 7 に、NMR 及び MS スペクトルデータは表 8 に示した。

製造例 6

適当な出発原料を用いて製造例 5 と同様の方法により、表 7 及び 8 に示す化合物 26 を合成した。

表7



化合物	R ³	融点 (°C)	元素分析值 (%)
25	p-Me-C ₆ H ₄ -SO ₂	166~167	計算値 C 70.43 実測値 C 70.59
26	p-MeO ₂ C-C ₆ H ₄ -CO	210~211	計算値 C 73.98 実測値 C 73.81

表8

化合物	N. M. R (δ ppm)/solv.	M. S.
25	2.40(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.86(s, 3H), 6.55(d, 1H), 6.77~6.92(m, 5H), 7.13~7.28(m, 7H), 7.97(m, 3H)/CDC ₆ ₃	512 (FAB ⁺)
26	3.79(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.93(s, 3H), 6.68(d, 1H), 6.80(d, 2H), 6.88(t, 1H), 6.95(d, 2H), 7.19~7.27 (m, 5H), 7.76(d, 2H), 7.88(d, 1H), 8.07(d, 2H)/CDC ₆ ₃	519 (EI ⁺)

製造例 7

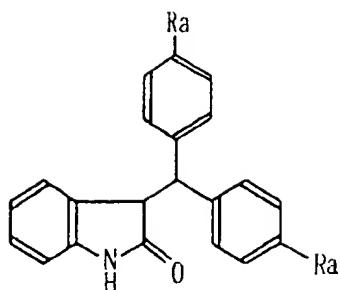
3 - [ビス (4 - メトキシフェニル) メチル] - オキシインドール (化合物 27) の合成

製造例 1 で得た 3 - [ビス (4 - メトキシフェニル) メチレン] - オキシインドール 5.0 g をメタノール 100 ml 中に加え、10% パラジウム炭素を触媒として 3 気圧の水素で 12 時間室温で接触還元を行った。反応終了後触媒をセライトろ過により除き、ろ液を減圧下留去した後冷却し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 100 : 1) で精製し白色結晶の標記化合物を 5.1 g (収率 100%) 得た。融点及び元素分析値は表 9 に、NMR 及び MS スペクトルデータは表 10 に示した。

製造例 8

適当な出発原料を用いて製造例 7 と同様の方法により、表 9 及び 10 に示す化合物 28 を合成した。

表 9



化合物	Ra	融点 (°C)	元素分析值 (%)			
27	MeO	180~181	C 計算値 実測値	76.86 76.74	H 5.89 5.82	N 3.90 3.86
28	Me	190~191	C 計算値 実測値	84.37 84.26	H 6.46 6.45	N 4.28 4.25

表10

化合物	N. M. R (δ ppm)/solv.	M. S.
27	3.68(s, 3H), 3.72(s, 3H), 4.37(d, 1H), 4.66(d, 1H), 6.61(d, 1H), 6.76(m, 4H), 6.85(d, 2H), 6.97(d, 2H), 7.13 (m, 3H), 10.21(s, 1H)/DMSO-d ₆	358 (FAB ⁺)
28	2.23(s, 3H), 2.33(s, 3H), 4.30(d, 1H), 4.85(d, 1H), 6.71(t, 2H), 6.83~6.96(m, 5H), 7.13(m, 5H), 8.01(s, 1H) /CDCl ₃	328 (FAB ⁺)

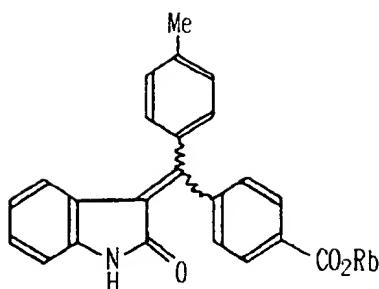
製造例 9

3 - (4 - メトキシカルボニルフェニル - 4' - メチルフェニル) - メチレン - オキシインドール (化合物 30) の合成

適当な出発原料を用いて製造例 1 と同様の方法で 3 - (4 - カルボキシフェニル - 4' - メチルフェニル) メチレン - オキシインドール (化合物 29) を 32.0 g (収率 82%) 合成した (融点及び元素分析値は表 11 に、NMR 及び MS スペクトルデータは表 12 に示した)。

該化合物 29 (22.0 g) をメタノール 1000 ml 中に加え濃硫酸 50 ml を触媒として 8 時間加熱還流を行った。反応終了後冷却し、メタノールを留去した後酢酸エチルで抽出した。抽出液を、水、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、標記化合物の一方である E 体がオレンジ色の結晶で 5.0 g (収率 21.9%) 得られ、標記化合物の一方である Z 体が黄色結晶で 16.7 g (収率 73.2%) 得られた。融点及び元素分析値は表 11 に、NMR 及び MS スペクトルデータは表 12 に示した。

表1 1



化合物	Rb	融点 (°C)	元素分析值 (%)
29 (1/2H ₂ O)	H (Zisomer)	260 (decomp.)	计算值 C 75.81 H 4.98 N 3.84 实测值 C 75.71 H 4.86 N 3.76
30-1	Me (Zisomer)	230~231.5	计算值 C 78.03 H 5.18 N 3.79 实测值 C 78.20 H 5.10 N 3.79
30-2 (1/6H ₂ O)	Me (Eisomer)	218~219	计算值 C 77.40 H 5.23 N 3.76 实测值 C 77.46 H 5.15 N 3.67

表1 2

化合物	N. M. R (δ ppm)/solv.	M. S.
29	2.42(s, 3H), 6.47(d, 1H), 6.62(t, 2H), 6.87(d, 1H), 7.11(t, 1H), 7.14(d, 2H), 7.28(d, 2H), 7.47(d, 2H), 7.99(d, 2H), 9.45(s, 1H)/ACETN-d ₆	355 (EI ⁺)
30-1	2.43(s, 3H), 3.91(s, 3H), 6.56(d, 1H), 6.67(t, 2H), 7.09(t, 1H), 7.19(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.39(d, 2H), 8.01(d, 2H), 8.36(brs, 1H)/CDCℓ ₃	369 (EI ⁺)
30-2	2.38(s, 3H), 3.96(s, 3H), 6.28(d, 1H), 6.62(t, 1H), 6.74(d, 1H), 7.07(d, 1H), 7.16(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.41(d, 2H), 8.10(d, 2H), 8.36(brs, 1H)/CDCℓ ₃	369 (EI ⁺)

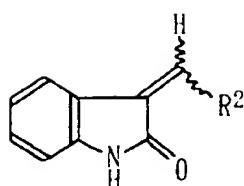
製造例 10

3-(4-メトキシベンジリデン)-オキシインドール(化合物31)の合成
オキシインドール2.0gをエタノール40mℓに溶解させ、室温でp-アニスアルデヒド2.0gを加えた後ピペリジン1.5mℓを加え13時間加熱還流した。反応終了後冷却し、析出した結晶をろ取した。得られた粗生成物をメタノールで洗浄し黄色結晶の標記化合物を2.6g(収率71%)得た。融点及び元素分析値は表13に、NMR及びMSスペクトルデータは表14に記載した。

製造例 11

適当な出発原料を用いて製造例10と同様の方法により、表13及び14に示す化合物32を合成した。

表 1 3



化合物	R ²	融点 (°C)	元素分析值 (%)												
31		190	<table> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>計算値</td> <td>76.48</td> <td>5.21</td> <td>5.57</td> </tr> <tr> <td>実測値</td> <td>76.68</td> <td>5.06</td> <td>5.61</td> </tr> </table>		C	H	N	計算値	76.48	5.21	5.57	実測値	76.68	5.06	5.61
	C	H	N												
計算値	76.48	5.21	5.57												
実測値	76.68	5.06	5.61												
32		208~210	<table> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>計算値</td> <td>68.68</td> <td>5.09</td> <td>4.71</td> </tr> <tr> <td>実測値</td> <td>68.71</td> <td>5.14</td> <td>4.65</td> </tr> </table>		C	H	N	計算値	68.68	5.09	4.71	実測値	68.71	5.14	4.65
	C	H	N												
計算値	68.68	5.09	4.71												
実測値	68.71	5.14	4.65												

表 1 4

化合物	N. M. R (δ ppm)/solv.	M. S.
31	3.87, 3.88(異性体s, 3H), 6.85(d, 1H), 6.95~7.07(m, 3H), 7.19(t, 1H), 7.50(d, 2H), 8.05(brs, 1H), 8.36(d, 2H)/CDC <i>l</i> ₃	251 (EI ⁺)
32	3.92, 4.01(異性体s, 6H), 5.89, 6.01(異性体s, 1H), 6.86~7.26(m, 4H), 7.47~7.53(m, 1H), 7.77(s, 1H), 7.92(s, 1H), 8.25, 8.41(異性体s, 1H)/CDC <i>l</i> ₃	297 (EI ⁺)

製造例 1 2

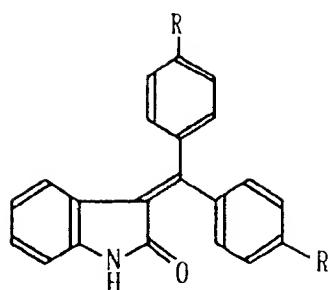
3 - [ビス (4-アミノフェニル) メチレン] - オキシインドール (化合物 3 3) の合成

t - アミルアルコール 200 ml 中に 97% オキシインドール 1.2. 9 g, 4.4' - ジアミノベンゾフェノン 20.0 g, カリウム - t - ブトキサイド 26.43 g を投入して、脱水装置としてモレキュラーシーブス 4 A 塔を付して 1 時間還流した。その後冷却し、35% 塩酸 25 g を水 200 g で稀釈した水溶液を加えた。そのまま氷冷下で 1.5 時間攪拌し、析出した黄色結晶をろ取した。得られた粗結晶をアセトン洗浄し黄色結晶 4.6 g (収率 15%) を得た。融点及び元素分析値は表 1 5 に、NMR 及び MS スペクトルデータは表 1 6 に記載した。

製造例 1 3

適当な原料を用いて、製造例 1 2 と同様な方法により、表 1 5 及び 1 6 に示す 3 - [ビス (4-ジメチルアミノフェニル) メチレン] - オキシインドール (化合物 3 4) を合成した。

表15



化合物	R	融点 (°C)	元素分析值 (%)		
			C	H	N
33	NH ₂	>300	計算値 77.04 75.26	5.23 5.13	12.83 12.39
34	NMe ₂	160(decomp)	計算値 78.30 76.07	6.57 6.66	10.96 10.58

表16

化合物	N.M.R (δ ppm)/solv.	M.S.
33	5.65(s, 4H), 6.39(d, 1H), 6.45(d, 2H), 6.54~6.59(m, 3H), 6.70(d, 1H), 6.88(d, 2H), 6.92~6.97(m, 3H), 7.43(d, 1H) /DMSO-d ₆	327 (EI ⁺)
34	3.03(s, 6H), 3.06(s, 6H), 6.62~6.76(m, 7H), 7.00(m, 1H), 7.22(d, 2H), 7.29(d, 2H), 7.65(s, 1H)/CDCl ₃	383 (EI ⁺)

製造例 1 4

3 - (ジ - 2 - ピリジル - メチレン) - オキシインドール (化合物 3 5) の合成

酢酸 5 0 ml 中に 9 7 % オキシインドール 4. 2 g、ジ - 2 - ピリジルケトン 5. 0 g、酢酸アンモニウム 2 0. 9 g を投入し、1 0 0 °C で 1 2 時間加熱した。その後溶媒留去し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、水、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、黄色結晶の標記化合物を 6. 4 g (収率 7 8. 8 %) 得た。融点及び元素分析値は表 1 7 に、NMR 及び MS スペクトルデータは表 1 8 に記載した。

製造例 1 5

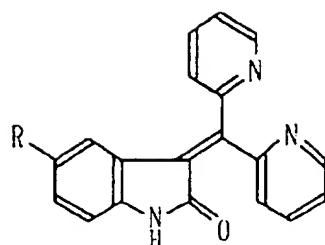
適当な原料を用いて、製造例 1 4 と同様の方法により、表 1 7 及び 1 8 に示す 3 - (ジ - 2 - ピリジル - メチレン) - 5 - エトキシカルボニル - オキシインドール (化合物 3 6) を合成した。

製造例 1 6

3 - (ジ - 2 - ピリジル - メチレン) - 5 - カルボキシル - オキシインドール (化合物 3 7) の合成

9 6 % 水酸化ナトリウム 2. 5 g を加えたメタノール : 水 = 1 : 1 溶媒 5 0 ml 中に合成した 3 - (ジ - 2 - ピリジル - メチレン) - 5 - エトキシカルボニル - オキシインドール 5. 0 g を加え、6 時間室温で攪拌した。反応終了後、氷浴下で 1 0 % 塩酸を用いてペーハーを 5 に調製し析出した結晶をろ取した。結晶を水で洗浄し橙色結晶の標記化合物を 2. 2 g (収率 4 7. 5 %) 得た。融点及び元素分析値は表 1 7 に、NMR 及び MS スペクトルデータは表 1 8 に記載した。

表 1 7



化合物	R	融点 (°C)	元素分析值 (%)
35	H	207~210	計算値 C 76.24 H 4.38 N 14.04 実測値 C 76.41 H 4.08 N 14.07
36	CO ₂ Et	241~243	計算値 C 71.15 H 4.61 N 11.21 実測値 C 71.17 H 4.32 N 11.33
37	CO ₂ H	277~279	計算値 C 71.15 H 4.61 N 11.21 実測値 C 71.17 H 4.32 N 11.33

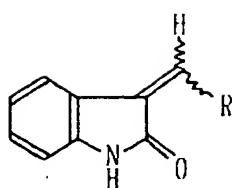
表 1 8

化合物	N.M.R(δ ppm)/solv.	M.S.
35	6.32(d, 1H), 6.66~6.70(m, 2H), 7.12(t, 1H), 7.27(m, 1H), 7.36(m, 1H), 7.56(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.71~7.79(m, 2H), 8.02(s, 1H), 8.65(d, 1H), 8.74(d, 1H)/CDCl ₃	299 (EI ⁺)
36	1.28(t, 3H), 4.21(q, 2H), 6.75(d, 1H), 7.04(s, 1H), 7.29(t, 1H), 7.41(t, 1H), 7.53(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.75(t, 1H), 7.81~7.88(m, 2H), 8.17(s, 1H), 8.67(d, 1H), 8.79(d, 1H)/CDCl ₃	371 (EI ⁺)
37	6.83(s, 1H), 6.89(d, 1H), 7.33(t, 1H), 7.49(t, 2H), 7.67(d, 1H), 7.77~7.81(m, 2H), 7.93(t, 1H), 8.52(d, 1H), 8.69(d, 1H), 10.94(s, 1H)/DMSO-d ₆	343 (EI ⁺)

製造例 17

適当な原料を用いて、製造例 10 と同様の方法により表 19 及び 20 に示す化合物 38～40 を合成した。

表 1 9



化合物	R	融点 (°C)	元素分析值 (%)
38		209~211	計算値 C 75.66 H 4.54 N 12.60 實測値 C 75.75 H 4.21 N 12.57
39		182~184	計算値 C 75.66 H 4.54 N 12.60 實測値 C 75.39 H 4.35 N 12.47
40		228~230	計算値 C 75.66 H 4.54 N 12.60 實測値 C 75.72 H 4.23 N 12.60

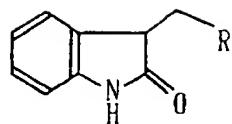
表 2 0

化合物	N. M. R (δ ppm)/solv.	M. S.
38	6.87(d, 1H), 6.99(t, 1H), 7.29(t, 1H), 7.48(t, 1H), 7.57(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.96(t, 1H), 8.89(d, 1H), 9.00(d, 1H), 10.63(brs, 1H)/DMSO-d ₆	223 (FAB ⁺)
39	6.86(t, 1H), 6.89(d, 1H), 7.25(t, 1H), 7.37(d, 1H), 7.56(dd, 1H), 7.63(s, 1H), 8.12(d, 1H), 8.65(d, 1H), 8.87(s, 1H), 10.67(brs, 1H)/DMSO-d ₆	222 (EI ⁺)
E and Z	6.86(m, 1H), 7.01(t, 1H), 7.25(t, 1H), 7.49(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.83(s, 1H), 8.58(d, 1H), 8.90(brs, 1H), 9.19(s, 1H), 10.67(brs, 1H)/DMSO-d ₆	
40	6.84(t, 1H), 6.89(d, 1H), 7.27(t, 1H), 7.36(d, 1H), 7.56(s, 1H), 7.63(d, 2H), 8.72(d, 2H), 10.70(brs, 1H)/DMSO-d ₆	222 (EI ⁺)
E and Z	6.86(m, 1H), 7.01(t, 1H), 7.26(m, 1H), 7.73(d, 2H), 7.76(s, 1H), 8.11(d, 1H), 8.67(d, 2H), 10.70(brs, 1H)/DMSO-d ₆	

製造例 1 8

製造例 1 7 及び製造例 1 0 の化合物を用い、製造例 7 と同様の方法により表 2 1 及び 2 2 に示す化合物 4 1 ～ 4 4 を合成した。

表2 1



化合物	R	融点 (°C)	元素分析值 (%)
41		129~130	計算値 C 74.98 実測値 C 75.23 計算値 H 5.39 実測値 H 5.22 計算値 N 12.49 実測値 N 12.44
42		142~143	計算値 C 74.98 実測値 C 74.93 計算値 H 5.39 実測値 H 5.24 計算値 N 12.49 実測値 N 12.41
43		201~205	計算値 C 74.98 実測値 C 74.28 計算値 H 5.39 実測値 H 5.23 計算値 N 12.49 実測値 N 12.30
44		116~118	計算値 C 75.87 実測値 C 75.99 計算値 H 5.97 実測値 H 5.89 計算値 N 5.53 実測値 N 5.53

表2 2

化合物	N. M. R (δ ppm)/solv.	M. S.
41	3.01(dd, 1H), 3.42(dd, 1H), 3.99(d, 1H), 6.57(d, 1H), 6.76(d, 1H), 6.78(t, 1H), 7.10(t, 1H), 7.24(m, 2H), 7.70 (t, 1H), 8.50(d, 1H), 10.41(brs, 1H)/DMSO-d ₆	224 (EI ⁺)
42	3.07(dd, 1H), 3.30(d, 1H), 3.85(d, 1H), 6.70(d, 1H), 6.89(t, 1H), 7.04(d, 1H), 7.11(t, 1H), 7.21(d, 1H), 7.50 (d, 1H), 8.28(s, 1H), 8.34(d, 1H), 10.31(s, 1H)/DMSO-d ₆	224 (EI ⁺)
43	3.03(d, 1H), 3.30(d, 1H), 3.90(d, 1H), 6.74(d, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.98(d, 1H), 7.12(t, 1H), 7.15(d, 2H), 8.38 (d, 2H), 10.36(s, 1H)/DMSO-d ₆	224 (EI ⁺)
44	2.89(d, 1H), 3.24(d, 1H), 3.65(s, 3H), 3.73(d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.75(d, 2H), 6.84(t, 1H), 6.89(d, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.08(t, 1H), 10.27(brs, 1H)/DMSO-d ₆	254 (FAB ⁺)

試験例 1

薬理試験（ラットにおける内膜肥厚抑制作用）

本発明の有効成分である化合物を用いて、ジャーナル オブ クリニカル インベスティゲーション（J. Clin. Invest.），85(1990)2004記載の方法に準じて以下の（1）及び（2）の試験を行った。

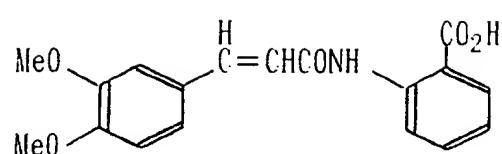
（1）試験方法

14～15週齢の雄性S.D.ラットを用いた。エーテル麻酔下にて、右腸骨動脈から大動脈へ3Fバルーンカテーテルを挿入し、バルーンを膨らませながら胸部大動脈の内皮を剥離した。バルーンカテーテルを除去した後、腹腔内に抗生物質を滴下して縫合した。各薬物は、0.5%メチルセルロースに懸濁し、10ml/kgの用量で内皮剥離2時間目から1日1回経口投与した。対照群には、0.5%メチルセルロースを投与した。

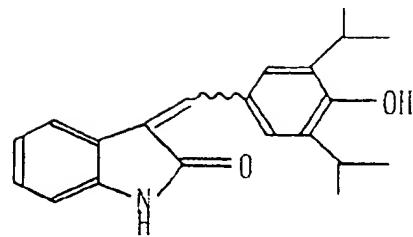
ラットは、内皮剥離14日後に屠殺した。胸部大動脈は、取り出した後10%中性緩衝ホルマリンにて固定し、下部6ヵ所を切り出し常法に従ってパラフィン薄切標本を作製した。各個体6枚の薄切標本をヘマトキシリン・エオジン染色した。評価は、新生内膜最大肥厚部の厚みとその部位での中膜の厚みを測定し、内膜／中膜の厚み比として表し、薬物非投与群を基準とし、内膜肥厚抑制率で比較した。結果を表23に記す。

また、比較化合物として下記化合物（a）～（d）を用いた。

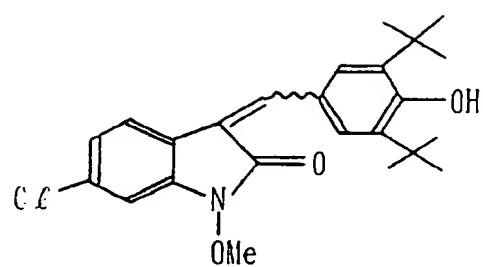
- （a）特開平6-135829号公報記載の化合物（トラニラスト）
- （b）特開昭62-29570号公報記載の化合物
- （c）特公平7-108900号公報記載の化合物
- （d）特開平6-501494号公報記載の化合物



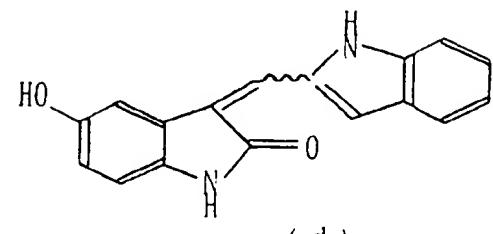
(a)



(b)



(c)



(d)

表 2 3

化合物	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)
1 (結晶 1)	30	33.2
	100	46.6
2	30	36.5
	100	42.3
5	30	14.8
6	30	14.7
7	30	34.2
8	30	28.9
9	30	26.6
10	30	14.8
13	30	10.9
16	30	21.1
17	30	20.9
18	30	34.8
20	30	7.2
22	30	28.0
24	30	35.1
25	30	7.6
27	30	19.7
28	30	28.4
31	30	40.0
32	30	34.0
a	30	7.1
	100	18.1
b	30	-26.0
c	30	-8.6
d	30	-0.1

(2) 試験方法

13～14週齢の雄性S. D. ラットを用いた。エーテル麻酔下にて、右腸骨動脈から左頸動脈へ2Fバルーンカテーテルを挿入し、バルーンを膨らませながら左頸動脈の内皮を剥離した。バルーンカテーテルを除去した後、腹腔内に抗生物質を滴下して縫合した。各薬物は、0.5%メチルセルロースに懸濁し、10ml/kgの用量で内皮剥離2時間目から1日1回経口投与した。対照群には、0.5%メチルセルロースを投与した。

ラットは、内皮剥離14日後に屠殺した。左頸動脈は、10%中性緩衝ホルマリンにて灌流固定し、6ヶ所に分割し、常法に従ってパラフィン薄切標本を作製した。各個体6枚の薄切標本をヘマトキシリン・エオジン染色した。評価は、新生内膜面積と中膜面積を測定し、内膜/中膜の面積比として表し、薬物非投与群を基準とし、内膜肥厚抑制率で比較した。結果を表24に示す。

表24

化合物	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)
33	30	32.7
35	30	36.8
38	30	42.0

上記試験結果より、本発明に係る有効成分である一般式(1)で表わされる化合物は、類似化合物である比較化合物(b)～(d)に比して非常に優れた血管内膜肥厚抑制作用を有し、臨床開発中であるトラニラスト(比較化合物(a))と同等かそれ以上の効果を示した。従って、一般式(1)で表わされる化合物は内膜肥厚抑制剤として有用である。

実施例1 錠剤

化合物1(結晶1)	200mg
トウモロコシデンプン	50mg
微結晶セルロース	50mg
ハイドロキシプロピルセルロース	15mg

乳 糖	4 7 mg
タルク	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
エチルセルロース	3 0 mg
ステアリン酸モノグリセリド	4 mg

上記配合割合で、常法に従い、1錠当たり400mgの錠剤を調整した。

実施例2 顆粒剤

化合物2	3 0 0 mg
乳 糖	5 4 0 mg
トウモロコシデンプン	1 0 0 mg
ハイドロキシプロピルセルロース	5 0 mg
タルク	1 0 mg

上記配合割合で、常法に従い、1包当たり1000mgの顆粒剤を調整した。

実施例3 カプセル剤

化合物7	2 0 0 mg
乳 糖	3 0 mg
トウモロコシデンプン	5 0 mg
微結晶セルロース	1 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3 mg

上記配合割合で、常法に従い、1カプセル当たり293mgのカプセル剤を調製した。

実施例4 注射剤

化合物23	1 0 0 mg
塩化ナトリウム	3. 5 mg
注射用蒸留水	適 量

(1アンプル当たり2mg)

上記配合割合で、常法に従い、注射剤を調整した。

実施例5 シロップ剤

化合物29	2 0 0 mg
-------	----------

精製白糖	60g
パラヒドロキシ安息香酸エチル	5mg
パラヒドロキシ安息香酸プロピル	5mg
香 料	適 量
着色料	適 量
精製水	適 量

上記配合割合で、常法に従い、シロップ剤を調製した。

実施例 6 坐剤

化合物 3 3 3 0 0 mg
　　¹ ウィテップゾール W-35
(登録商標、ラウリン酸からステアリン酸
までの飽和脂肪酸のモノー、ジー及びト
リーグリセライド混合物、ダイナマイト
ノーベル社製) 1 4 0 0 mg

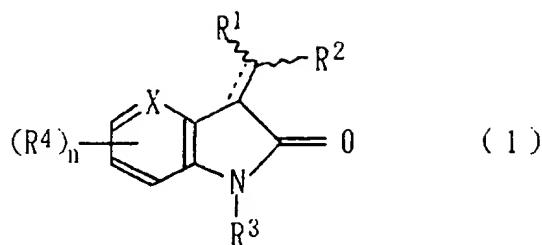
上記配合割合で、常法に従い、坐剤を調製した。

産業上の利用可能性

本発明におけるオキシンドール誘導体及びその塩を有効成分とする血管内膜肥厚抑制剤は、優れた血管内膜肥厚抑制作用を有し、経皮的冠状動脈再建術（P T C A）後の血管再狭窄、動脈硬化、末梢動脈閉塞、血管炎等の増殖性血管病変の予防・治療・改善剤として有用である。

請求の範囲

1. 次の一般式(1)



(式中、R¹ は水素原子、置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノアルコキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基若くはハロゲン原子を有してもよいフェニル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノアルコキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基若くはカルボキシル基を有してもよいピリジル基を示し、

(a) R¹ が水素原子である場合：R² は置換基として水酸基若くは低級アルコキシ基を有してもよいフェニル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノアルコキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基若くはカルボキシル基を有してもよいピリジル基を示し、R³ 及びR⁴ は水素原子を示し、XはCHを示し、破線と実線とからなる二重線は二重結合であり、

(b) R¹ が置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノアルコキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基若くはハロゲン原子を有してもよいフェニル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノアルコキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基若くはカルボキシル基を有してもよいピリジル基である場合：R² は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基又はハロゲン原子を有してもよいフェニル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、

低級アルキルアミノアルコキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基若しくはカルボキシル基を有してもよいピリジル基を示し、R³は水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、ベンジル基若しくはベンゼンスルフォニル基又はアシル基を示し、R⁴は水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基を有してもよいフェニルカルバモイル基又はトリフルオロメチル基を示し、XはCH又はNを示し、nは置換基の数0～4を示し、破線と実線とからなる二重線はこの結合部が単結合又は二重結合であることを示す。）

で表わされるオキシインドール誘導体又はその塩を有効成分とする血管内膜肥厚抑制剤。

2. 一般式（1）中、R¹が水素原子を示し、R²が置換基として水酸基若しくは低級アルコキシ基を有するフェニル基又は低級アルコキシ基を有してもよいピリジル基を示し、R³及びR⁴が水素原子を示し、XがCHを示し、破線と実線とからなる二重線が二重結合である請求項1記載の血管内膜肥厚抑制剤。

3. 一般式（1）中、R²がピリジル基、4-メトキシフェニル基又は3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル基である請求項2記載の血管内膜肥厚抑制剤。

4. 一般式（1）中、R¹又はR²は同一又は異なって、置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノアルコキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基又はハロゲン原子を有してもよいフェニル基又は低級アルコキシ基を有してもよいピリジル基を示し、R³は水素原子、置換基として低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルアミノ基若しくは低級アルキルカルバモイル基を有してもよい低級アルキル基、置換基としてフェニル環上に低級アルコキシ基若しくは低級アルコキシカルボニル基を有してもよいベンジル基、置換基としてフェニル環上に低級アルコキシカルボニル基を有してもよいベンゾイル基又は置換基としてフェニル環上に低級アルキル基を有するベンゼンスルフォニル基を示し、R⁴が水素原子、アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルアミノ基又は低級アルコキシカルボニル基である請求項1記載の血管内膜肥厚抑制剤。

5. 一般式(1)中、R¹又はR²は同一又は異なって、ピリジル基又は置換基としてメチル、エチル、ブチル、メトキシ、アミノ、ジメチルアミノ、ジメチルアミノエトキシ基、水酸基又は塩素原子を有してもよいフェニル基を示し、R³は水素原子、置換基としてメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ジメチルアミノ若くはジメチルカルバモイル基を有してもよい低級アルキル基、置換基としてフェニル環上にメトキシカルボニル基を有するベンジル基又は置換基としてフェニル環上にメチル基を有するベンゼンスルフォニル基を示し、R⁴が水素原子、アミノ基、カルボキシル基、ジ低級アルキルアミノ基又は低級アルコキシカルボニル基を示し、XがCHを示し、破線と実線とからなる二重線が二重結合である請求項4記載の血管内膜肥厚抑制剤。

6. 一般式(1)中、R¹又はR²が同一又は異なって、ピリジル、フェニル、トリル、ブチルフェニル、メトキシフェニル、ヒドロキシフェニル又はジメチルアミノエトキシフェニル基を示し、R³は水素原子、メチル、メトキシカルボニルペニチル、エトキシカルボニルメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルカルバモイルメチル、メトキシカルボニルベンジル又はトルエンスルフォニル基を示し、R⁴は水素原子、アミノ、カルボキシル、ジメチルアミノ又はエトキシカルボニル基を示し、XがCHを示し、nが1又は2を示し、破線と実線とからなる二重線が二重結合である請求項5記載の血管内膜肥厚抑制剤。

7. 血管内膜肥厚抑制剤の製造のための請求項1～6のいずれか1項記載のオキシンドール誘導体又はその塩の使用。

8. 請求項1～6のいずれか1項記載のオキシンドール誘導体又はその塩及び薬学的に許容される担体を含有することを特徴とする血管内膜肥厚抑制剤組成物。

9. 請求項1～6のいずれか1項記載のオキシンドール誘導体又はその塩を血管内膜肥厚患者に投与することを特徴とする血管内膜肥厚の予防及び治療方法。

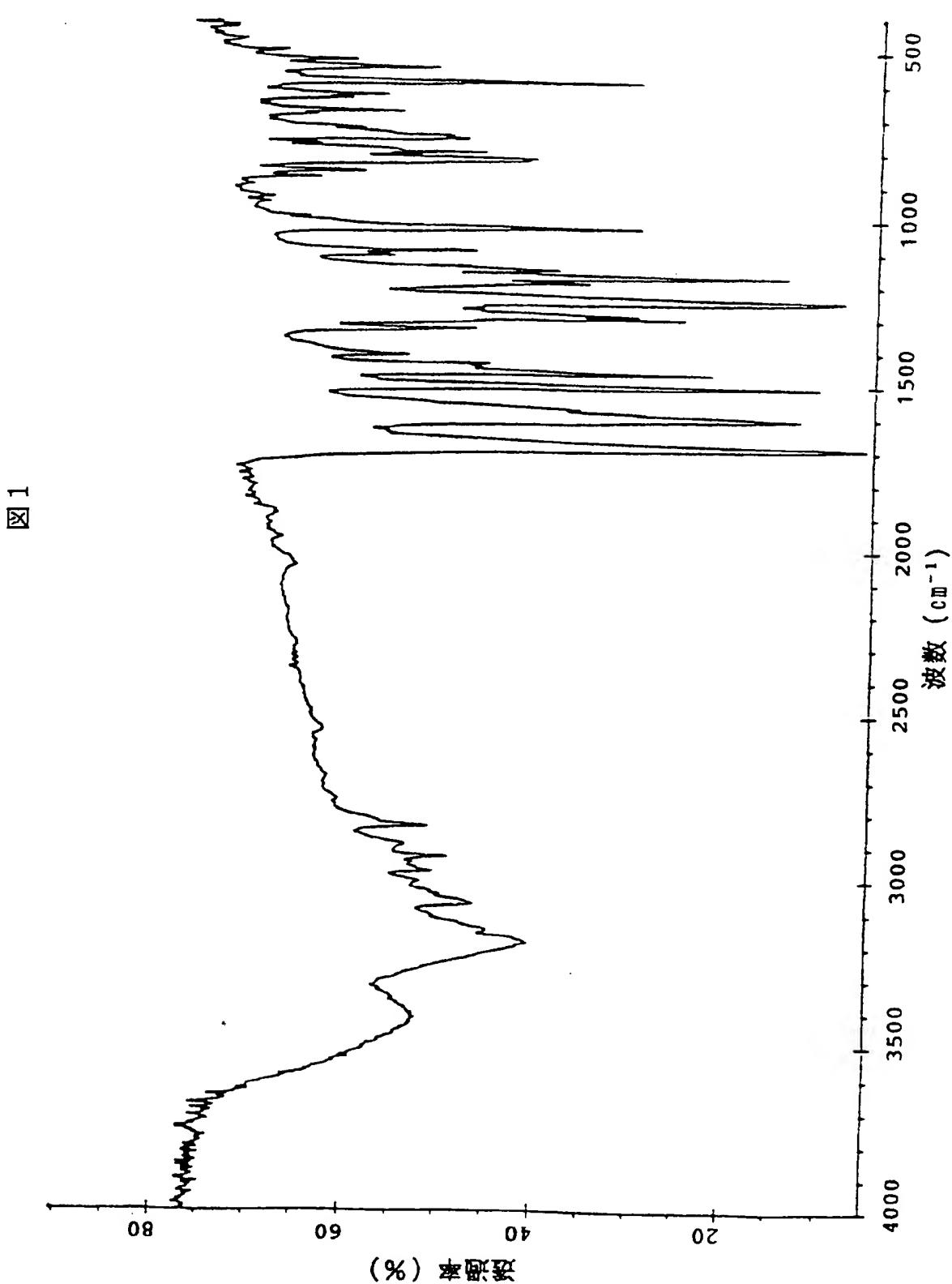
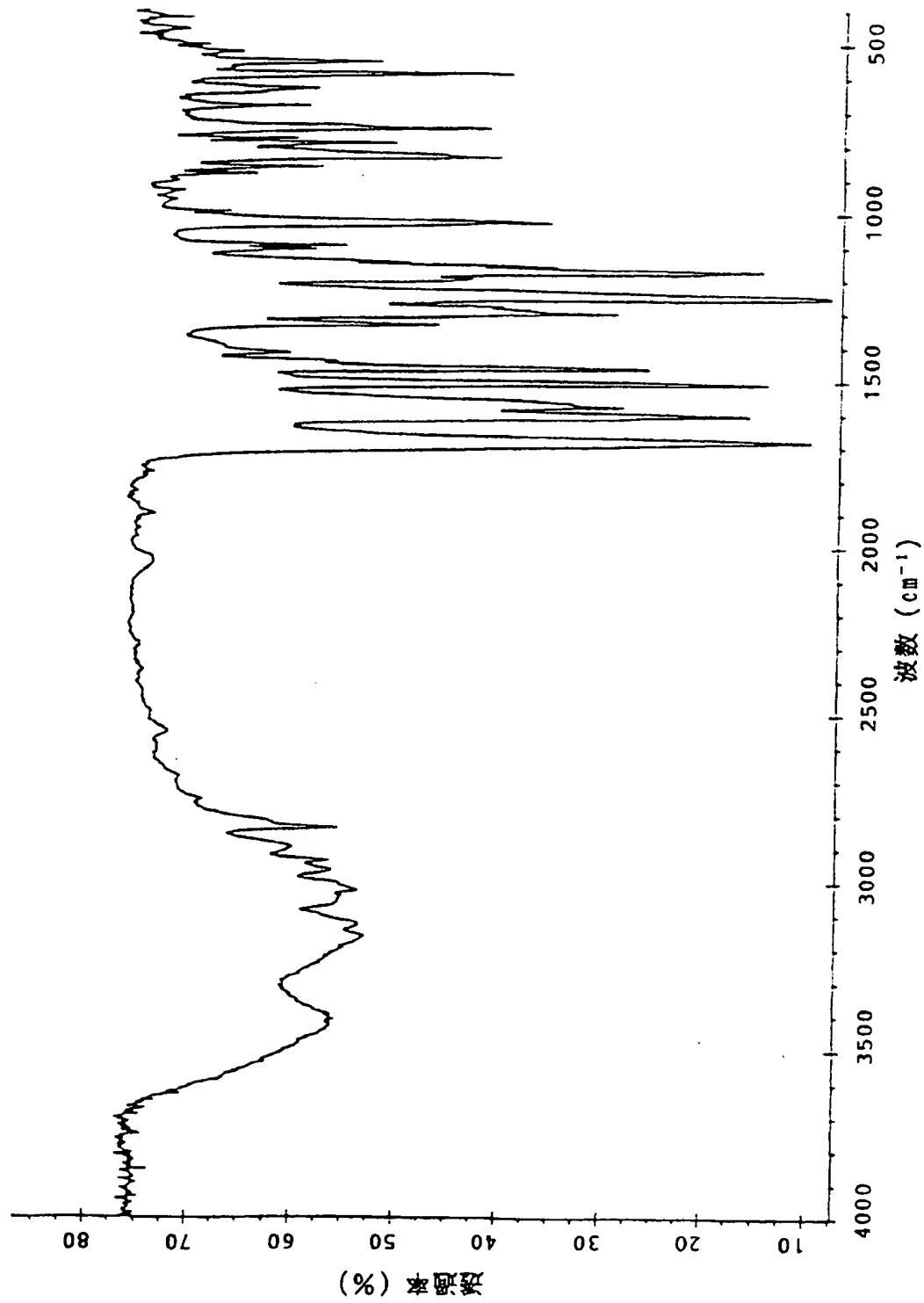


図2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00065

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K31/40, 44 // C07D209/34, 401/06, 14, 471/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K31/40, 44 // C07D209/34, 401/06, 14, 471/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 2-121922, A (F. Hoffmann-La Roche AG.), May 9, 1990 (09. 05. 90), Full descriptions & EP, 363671, A & PT, 91705, A & DK, 8904520, A & ZA, 8906851, A & AU, 8941240, A & IL, 91572, A	1 - 8
P, X	WO, 96/40116, A (Sugen, Inc.), December 19, 1996 (19. 12. 96), Full descriptions (Family: none)	1, 2, 7, 8

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
March 31, 1997 (31. 03. 97)Date of mailing of the international search report
April 8, 1997 (08. 04. 97)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.Authorized officer
Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00065

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention of Claim 9 pertains to methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl° A 61 K 31/40, 44//C 07 D 209/34, 401/06, 14, 471/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl° A 61 K 31/40, 44//C 07 D 209/34, 401/06, 14, 471/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 2-121922, A (エフ・ホフマン-テロシュ アーゲー), 9. 5月. 1990 (09. 05. 90), 全文&EP, 363671, A&PT, 91705 , A&DK, 8904520, A&ZA, 8906851, A&AU, 894124 0, A&IL, 91572, A	1-8
P, X	WO, 96/40116, A (SUGEN, INC.), 19. 12月. 1996 (19. 12. 96), 全文 (ファミリーなし)	1, 2, 7, 8

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す
もの「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたも
の「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する
文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって
て出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理
論の理解のために引用するもの「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに
よって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

31. 03. 97

国際調査報告の発送日

08 April 1997 (08.04.97)

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

第一欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT第17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

請求の範囲9に係る発明は、人又は動物の身体の手術又は治療による処置方法である。

2. 請求の範囲 は、有意義な国際調査をできる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第二欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。